Zur Pharmakologie des Octinum.

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise am Auge (Pupille und Akkommodation)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster i. Westf.

Vorgelegt von
ERNST BRÜGGEMANN
aus Albachten i. Westf.

1937

Buchdruckerei Erich Wolf · Dortmund · Gutenbergstraße 36

Dekan: Prof. Dr. K. W. Jötten

Referent: Prof. Dr. Poos

Korreferent: Prof. Dr. Marchesani

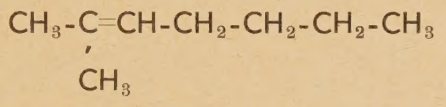
R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Literaturverzeichnis.

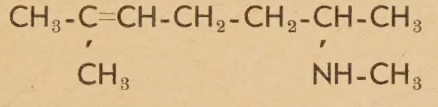
1. Mügge, H.: Die Pharmakologischen Eigenschaften des Methylamino-Octens (Octin). Klin. Wschr., 1933, Nr. 10, S. 381.
2. Leo: Pharmakologische Analyse der Darmwirkungen des Octin-Knoll. Münch. med. Wschr., 1933, Nr. 38, S. 1470.
3. Fiegenbaum, A.: Zur Pharmakologie des Octins. Inaug.-Diss. Münster 1935.
4. Hilpert: Tierexperimentelle Untersuchungen über Entleerungsverzögerung durch Octin. Med. Klin. 1934, Nr. 24, S. 805.
5. Kissling: Ueber das Spasmolyticum „Octinum" Knoll. Med. Klin. 1934, Nr. 29, S. 972.
6. Wöhrmann: Behandlung der Erkrankungen des rechten Oberbauches mit Octin. Med. Klin. 1934, Nr. 25, S. 843.
7. Umber-Buschke: Octin-Knoll in der Ulcusbehandlung. Dtsch. med. Wschr. 1933, Nr. 3, S. 94.
8. Pal, I.: Ueber Krampflösung in den Hohlorganen durch Arzneimittel. Fortschr. Ther. 1933, Nr. 2, S. 70.
9. Reinhardt: Zur Nachbehandlung nach Bauchoperationen. Behandlung von Darmspasmen mit Octin. Münch. med. Wschr. 1934, Nr. 7, S. 249.
10. Schulze: Erfahrungen mit dem neuen Spasmolyticum „Octin" mit besonderer Berücksichtigung der Schmerzbekämpfung in Chirurgie und Gynäkologie. Münch. med. Wschr. 1934, Nr. 34, S. 1313.
11. Neumer: Ueber die Behandlung der Darmtuberkulose mit Octinum. Münch. med. Wschr. 1934, Nr. 43, S. 1659.
12. Kaempf: Octin als Spasmolyticum; seine Anwendung in der Frauenheilkunde. Fortschr. Ther. 1934, H. 11, S. 699.
13. Frommolt: Die Behandlung der essentiellen Dysmenorrhoe mit Octin. Münch. med. Wschr. 1933, Nr. 13, S. 497.
14. Wilser: Erfahrungen mit Octinum in der Gynäkologie und Geburtenhilfe. Dtsch. med. Wschr. 1934, Nr. 25, S. 942.
15. Kötzing: Octin bei Spasmen des Darmes durch Bleivergiftung. Klin. Wschr. 1934, Nr. 16, S. 592.
16. Markowits: Octinum als Gefäßspasmolyticum. Münch. med. Wschr. 1934, Nr. 20, S. 751.
17. Medveiu. Feil: Ueber die Wirkung des Octins auf den Blutdruck. Klin. Wschr. 1934, Nr. 5, S. 177.
18. Immenkötter: Die Wirkung des Octinum in schmerzstillenden Arzneigemischen. Inaug.-Diss. Münster 1935.
19. Balcet, C.: Die Wirkung des salzsauren Methyloctenylamins auf das Auge. Bollet. d'Oculist. XIII, 1934, Nr. 12.
20. Poos, Fr: Ueber paradoxe Mydriasis durch adrenalinähnliche Sympathicusreizmittel. Graef. Arch. Bd. 134, 1933, H. 3, S. 268.

Von der Firma Knoll wurde **Octinum** als ein Spasmolyticum und Antidolorosum bei spastisch bedingten Schmerzen empfohlen und in den Handel gebracht. Bei spastischen Zuständen, besonders solchen glattmuskeliger Hohlorgane, hat sich Octinum bereits vielfach bewährt.

Es handelt sich um eine aliphatische Verbindung, die sich vom Octen bezw. von einem Isomeren, dem Methylhepten ableitet:



Wenn man ein Wasserstoffatom der vorletzten Gruppe durch eine Amingruppe NH-CH_3 ersetzt, so erhält man eine Verbindung von der Formel:



d. i. ein 2 Methyl-6 Methylaminohepten, das man auch als Methyloctenylamin bezeichnet. Octinum ist das salzsaure Salz dieser Verbindung.

Am **Magen und Darm** fanden Mügge, Leo und Fiegenbaum übereinstimmend im Tierversuch bei verschiedenen Versuchsanordnungen eine Herabsetzung des Tonus und Verkleinerung der Pendelbewegungen sowie eine Hemmung bezw. Lähmung der Peristaltik, wobei die Wirkung am isolierten Darm weniger deutlich sein soll. Die Histamin- und Lentinerregung wird nach Fiegenbaum durch Octinum abgeschwächt. Hilpert konnte die tonusherabsetzende Wirkung beim Menschen mittels Röntgenkontrolle in der Verzögerung der Entleerungszeit beobachten und nachweisen.

Mit diesen Befunden stimmen auch die klinischen Erfahrungen überein. So konnten u. a. Kissling, Wöhrmann, Umber-Buschke und Pal bei den verschiedensten spastischen Zuständen des Magen- und Darmkanals wie bei Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Bleikolik und auch bei Spasmen funktioneller Natur bis auf wenige Ausnahmen schnelle und

sichere krampf- und damit schmerzstillende Wirkung erzielen. Reinhardt und Schulze sammelten günstige Erfahrungen bei Schmerzen post laparatomiam. Reinhardt glaubt, daß nach anfänglicher Darmlähmung ein Spasmus einsetzt, der dann durch Octinum gelöst wird. Neumer berichtet über gute Erfolge bei Darmtuberkulose. Durch Aufheben der quälenden Spasmen trat Schmerzlinderung bezw. Schmerzfreiheit ein; bei längerem Gebrauch wurden auch die Stühle geformt.

Auch an den **Gallen- und Harnwegen** fanden Pal, Wöhrmann u. a. bei spastisch bedingten Schmerzen eine schmerzstillende Wirkung, während Umber-Buschke sich in denen von ihnen verwendeten Dosen weniger von dieser Wirkung überzeugen konnten.

An der **Lunge** fanden Mügge und Fiegenbaum im Tierversuch eine Aufhebung des Pilokarpin- bezw. Arekolinkrampfes. Fiegenbaum konnte feststellen, daß Octinum auf zweierlei Art auf die Atmung wirkt; einmal erschlaffend auf die Bronchialmuskulatur, dann aber auch zentral erregend auf das Atemzentrum, was sich als Gegenwirkung gegen die Morphinlähmung des Atemzentrums nachweisen ließ. Die klinischen Beobachtungen stimmen mit diesen Befunden überein.

Am **Uterus** konnte im Tierversuch die erschlaffende Wirkung gezeigt werden. Mügge fand eine Herabsetzung der Uterusbewegungen an der urethannarkotisierten Katze; Fiegenbaum konnte am normalen isolierten Meerschweinchenuterus eine Tonusherabsetzung nachweisen. Lentinerregung wurde durch Octinum abgeschwächt.

Schulze, Kaempf, Frommolt, Wilser und andere versuchten Octinum mit wechselndem Erfolg bei Dysmenorrhoe, Hyperemesis gravidarum, Abortus imminens und bei krampfartigen Schmerzen im Klimakterium. Vor allem soll sich das Octinum bei spastischer Dysmenorrhoe bewährt haben.

Ueber die **Kreislaufwirkung** des Octinums ist kein genaues Bild zu gewinnen, da sich hier die klinischen Beobachtungen z. T. erheblich widersprechen. Mügge und Fiegenbaum fanden, daß sich bei narkotisierten Kaninchen und Katzen in Dosen und Konzentrationen, wie sie zur Lähmung der glatten Muskulatur genügen, eine Kreislaufwirkung nicht mit Sicherheit nachweisen läßt. Mittlere und große Dosen sollen den Blutdruck senken, wahrscheinlich durch periphere Gefäßerweiterung, die sich an der Rötung und Wärme der Haut zu erkennen gibt. Die pressorische Wirkung des Sympatols wird nach Fiegenbaum gehemmt oder aufgehoben. Der Coronardurchfluß des isolierten

Herzens soll eine leiche Zunahme erfahren. Am Halsmarktier fand Müggé eine deutliche und langanhaltende Blutdrucksteigerung.

In Uebereinstimmung mit diesen Untersuchungen sahen Kötzing, Umber-Buschke, Markowits und Pal therapeutische Erfolge bei angiospastischen Zuständen, wie bei angiospastischer Migräne, klimakterischen Störungen der Gefäßinnervation, umschriebenen vasokonstriktorischen Neurosen und bei Spasmen der Coronargefäße. Bei organischen Gefäßveränderungen war Octinum dagegen wirkungslos. Andere Autoren konnten diese Wirkungen allerdings z. T. nicht bestätigen. Pal fand eine blutdrucksenkende Wirkung bei akuten Blutdrucksteigerungen, denen Angiospasmus zugrunde liegt. Bei Hypertonie soll „der akute Ueberdruck herabgesetzt werden, während der fixierte Hochdruck bezw. der Erfordernisdruck bestehen bleibt." Im Gegensatz dazu fanden aber u. a. Medvei-Feil und Kissling, die eine große Zahl von Patienten systematisch untersuchten, daß bei intravenöser Darreichung eine beträchtliche Steigerung des systolischen und diastolischen Blutdruckes sich einstellt. Der Puls soll dabei nicht verändert werden. Markowits dagegen will nach anfänglicher Beschleunigung ein Sinken der Pulszahl um 15—20 % festgestellt haben.

Blutzucker und Körpertemperatur erfahren nach den Untersuchungen von Fiegenbaum und Medvei-Feil keine Aenderung.

Neben seiner peripheren Wirkung, die, wie wir gesehen haben, vorwiegend auf die glatte Muskulatur gerichtet ist, ist Octinum auch unter die zentral erregenden Mittel einzureihen. Nach Müggé und Fiegenbaum treten bei weißen Mäusen und bei Kaninchen nach Verabfolgung toxischer Dosen motorische Unruhe, Laufbewegungen, Zuckungen, Kaubewegungen, Speichelfluß und schließlich tonisch-klonische Krämpfe und Tod durch Erstickung auf. Auf die zentrale Erregung des Atemzentrums wurde bereits hingewiesen. Immenkötter fand mittels einer besonderen Versuchsanordnung, daß Octinum auch eine zentrale schmerzstillende Wirkung besitzt und daß in Kombination mit den Antipyreticis deren analgetische Wirkung verstärkt wird. Auch gegenüber den Schlafmitteln, soweit sie nicht Abkömmlinge der Barbitursäure sind, stellte er einen deutlichen Synergismus hinsichtlich der schmerzstillenden Wirkung fest.

Nebenwirkungen wurden bei oraler und subcutaner Darreichung praktisch nicht festgestellt; auch nicht bei längerem Gebrauch. Octinum wird nämlich, wie Fiegenbaum zeigen

konnte, im Körper rasch entgiftet, so daß es nicht zu kumulativer Vergiftung kommt. Bei intravenöser Darreichung ist dagegen nach Medvei-Feil und anderen Vorsicht am Platze, besonders bei vorhandener Kreislaufschwäche wegen des erheblichen plötzlichen Blutdruckanstieges. Kopfschmerzen, Schwindel und Herzklopfen wurden sehr oft beobachtet; z. T. können sie durch die Blutdrucksteigerung erklärt werden. Rötung des Gesichtes, Wärmegefühl und Schweißausbrüche sind nach Markowits wohl auf die bessere Hautdurchblutung zurückzuführen. Einige Autoren fanden bei ihren Patienten auch eine gewisse euphorische und sedative Wirkung. Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß es sich hierbei um Pseudoeuphorie handelt, vorgetäuscht durch Müdigkeitsgefühl in den Gliedern infolge eines hemmenden bezw. lähmenden Einflusses von Octinum auf die willkürliche Muskulatur. So berichtet auch Pal über einen günstigen Erfolg bei einem Krampfzustand in den willkürlichen Muskeln im Zusammenhang mit Tetanus. Weitere experimentelle Untersuchungen mögen diese Fragen klären.

Rückblickend erhebt sich nun die Frage: Wo liegt der periphere Angriffspunkt des Octinums? Betrachten wir z. B. die Magen- und Darmwirkung, so sind, wie auch bei der Octinumwirkung an anderen Organen, rein theoretisch 3 Möglichkeiten vorhanden:

1. eine Lähmung des Parasympathicus,
2. eine Erregung des Sympathicus, und
3. eine direkte Einwirkung auf die glatte Muskulatur.

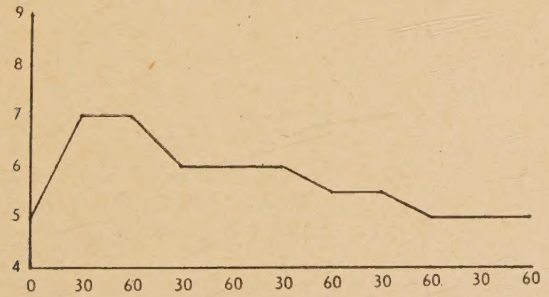
Den ersten Weg können wir nach all dem, was aus der Literatur bekannt ist, mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen. So haben z. B. die Autoren, obschon sie genau darauf achteten, nie eine Trockenheit im Munde feststellen können. Fiegenbaum sah auch bei einem mit Atropin vorbehandeltem Kaninchen die oben beschriebene Blutdrucksenkung und folgerte daraus, daß Octinum nicht an den parasympathischen Nervenendigungen angreift. Vieles spricht dafür, daß Octinum wie das Papaverin direkt an der glatten Muskulatur angreift. Es sind aber auch Anzeichen dafür da, wie es auch mehrere Untersucher andeuteten, daß auch eine direkte Beeinflussung des vegetativen Nervensystems, wahrscheinlich in Form einer Erregung des Sympathicus bei der Spasmolyse mitwirkt. So weist z. B. auch Mügge in seiner einführenden experimentellen Arbeit darauf hin, daß das aliphatische Amin Oktinum viele Eigenschaften der anderen aliphatischen Amine zeige, welche

nach den grundlegenden Arbeiten von Barger und Dale in einer Reizwirkung auf den Sympathicus beständen.

Aus diesen Ueberlegungen heraus schien es interessant, Octinum, auf dessen mydriatische Wirkung die Firma Knoll bereits hingewiesen hatte, auch am Auge genauer zu untersuchen; weniger in der Absicht, zu den vielen und guten Mydriaticis, die wir kennen, ein neues hinzuzubekommen, sondern von der Erkenntnis aus, daß wir gerade im Auge ein Organ besitzen, das in besonderem Maße dazu geeignet ist, die pharmakologische Wirkungsweise eines Mittels zu untersuchen, um so auch die Pharmakologie des Octinums, über die in der Literatur, wie wir sahen, noch manche Widersprüche zu finden sind, klären zu helfen. Einige Untersuchungen dieser Art wurden schon von dem Italiener Carlo Balcet angestellt. Eigene Untersuchungen bestätigen und erweitern die Kenntnis der Octinumwirkung am Auge.

Zunächst verwandte ich zu meinen Versuchen Meerschweinchenaugen. In Abständen von 5 Minuten träufelte ich je 1 Tropfen einer 10%igen Octinumlösung in den Bindehautsack ein. Sofort schlossen die Tiere krampfhaft die Augen und machten z. T. lebhafte Abwehrbewegungen. Alsbald war auch am Auge eine lebhafte konjunktivale Hyperaemie festzustellen. Nach etwa 4—5 Minuten hatten die Augen aber wieder ihren normalen Zustand angenommen. Das Verhalten der Pupillenweite ist aus Kurve I zu ersehen.

Kurve I.



Meerschweinchen. Octinum 10%ig, 2 Tropfen instilliert.

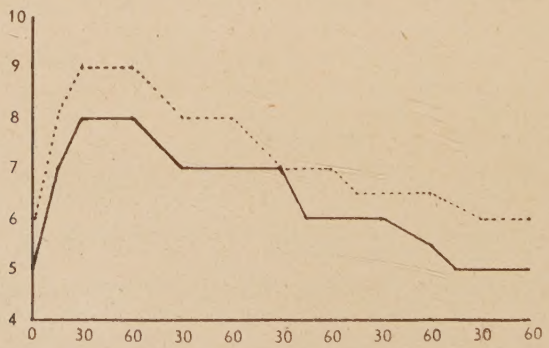
Auf der Abszissenachse sind die Zeiten in Minuten, auf der Ordinatenachse die Pupillenweiten in Millimetern eingetragen. Ausgangspunkt 0 bedeutet den Augenblick, wo der erste Tropfen

instilliert wurde. Wie aus der Kurve ersichtlich ist, war bereits nach 15 Minuten eine deutliche Vergrößerung der Pupillenweite festzustellen, die nach 30 Minuten ihren Höhepunkt erreichte. In diesem Maximalzustand verharrte die Pupille weitere 30 Minuten, um dann schrittweise innerhalb von 3 Stunden zur Norm zurückzukehren. Auf der Höhe der Mydriasis war der Belichtungsreflex noch deutlich auszulösen.

Zur Pupillenmessung bediente ich mich des H a a b schen Pupillometers, das zwar keine mathematisch genaue Resultate ergibt, aber für meine Untersuchungen durchaus genügte. Um immer unter den gleichen Bedingungen zu arbeiten, nahm ich meine Tierversuche stets in dem gleichen leicht verdunkelten Raume bei künstlichem Licht in der konstanten Entfernung von 1,5 m von einer konstanten Lichtquelle vor. Durch Zuhalten der Lider wurde stets dafür Sorge getragen, daß das eingeträufelte Mittel wenigstens 1 Minute im Bindehautsack bleiben und einwirken konnte. Da durch das Heben der Tiere auf den Untersuchungstisch oft eine leichte Erregungsmydriasis hervorgerufen wird, nahm ich die Ablesung erst nach einer halben Minute vor; während dieser Zeit ist die Erregungsmydriasis abgeklungen. Inzwischen hat sich das Auge auch an die Lichtquelle adaptiert.

Kurve II. zeigt das Verhalten des Pupillendurchmessers am Hunde- bezw. Kaninchenauge, denen ich ebenfalls in Abständen von 5 Minuten je 1 Tropfen einer 10 %igen Octinumlösung einträufelte. Auch hier waren wieder die beim Meerschweinchen beschriebenen Abwehrbewegungen und die konjunktivale Injektion zu beobachten.

Kurve II.



——— Hund . . . . . Kaninchen Nr. 474.
Octinum 10%ig. 2 Tropfen instilliert.

Nach 3—4 Minuten hatte auch hier die Conjunctiva wieder ihr normales Aussehen angenommen. Eine Trübung der Cornea habe ich niemals feststellen können. Aus Kurve I und II ist die Analogie der mydriatischen Wirkung am Meerschweinchen-, Hunde- und Kaninchenauge nicht zu verkennen. In allen Fällen ist nach 30 Minuten die maximale Mydriasis erreicht, die weitere 30 Minuten bestehen bleibt; 4—5½ Stunden nach der Einträufelung ist die Pupillenausgangsweite wieder erreicht. Am Kaninchenauge, wo Octinum vielfach eine starke mydriatische Wirkung entfaltete, so daß die Iris bis auf einen dünnen Ring reduziert war, war der Belichtungsreflex oft nur noch schwach auszulösen. Ich versuchte auch mit 2 und 5 %igen Lösungen auszukommen; dann waren zwar die Nebenerscheinungen weniger deutlich, aber dafür trat ein anderer Nachteil auf, nämlich die geringere mydriatische Wirksamkeit, wenn man nicht zu wiederholten Malen einträufeln wollte.

Am Kaninchenauge untersuchte auch der Italiener Carlo Balcet die Octinumwirkung. Auch er stellte die beschriebenen Nebenwirkungen fest. Nach seinen Beobachtungen zeigt aber der Ablauf der mydriatischen Wirkung gegenüber meinen Befunden insofern einen anderen Verlauf, als bei ihm bereits 2 Stunden nach der Einträufelung die Pupille wieder ihre normale Weite erreicht haben soll, was bei meinen Versuchen erst nach 4—5½ Stunden der Fall ist. Auch Balcet fand, daß die maximale Mydriasis nach 30 Minuten erreicht ist und 30—45 Minuten bestehen bleibt. Da Balcet bei diesen Versuchen am Kaninchenauge weder Menge und Konzentration der Lösung noch die Größe der mydriatischen Wirkung in Millimetern angegeben hat, läßt sich der abweichende zeitliche Ablauf vielleicht dadurch erklären, daß er geringere Konzentrationen angewandt hat.

Ich untersuchte die Octinumwirkung auch an einem Kaninchen mit Lähmung des Augensympathicus, um zu sehen, ob Octinum, wie z. B. das Adrenalin, eine sog. paradoxe Mydriasis hervorrufe. Dazu zunächst einige Vorbemerkungen.

Wenn man einem Tier das Ganglion cervicale supremum einer Seite entfernt oder sonst den Sympathicus lähmt, tritt am Auge der gelähmten Seite folgendes Bild aus:

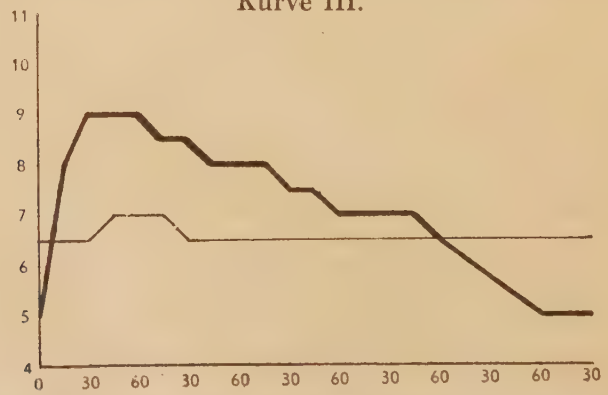
1. eine Miosis, hervorgerufen durch den Fortfall der sympathicus-fördernden Impulse für den Dilatator und der sympathicus-hemmenden Impulse für den Sphincter,
2. ein leichter Enophthalmus, wohl durch Schwund des orbitalen Fettpolsters und vielleicht auch durch eine Lähmung des Tonus der glatten Orbitalmuskulatur bedingt,
3. eine Ptosis infolge Lähmung des glatten Lidhebers und vielleicht auch mechanisch bedingt infolge des bestehenden Enophthalmus.

Diese 3 Symptome werden auch als H o r n e r scher Symptomenkomplex bezeichnet. Zu diesen Erscheinungen kommen noch einige andere, z. T. histologische Veränderungen, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll. Eine Wiedererweiterung der engen Pupille hat man auch nach jahrelangen Beobachtungen der Tiere nicht feststellen können.

Es ist nun seit langem bekannt, daß Adrenalin in Dosen und Konzentrationen, in denen es am normalen Auge keine oder nur eine schwache Mydriasis hervorruft, am sympathicusgelähmten Auge in paradoxer Weise eine starke und lang anhaltende Mydriasis bewirkt. So tritt z. B. beim menschlichen Auge nach Einträufelung von Adrenalin in einer Verdünnung von 1 : 1000, die für das normale Auge unterschwellig ist, an der Seite der Sympathicushähmung eine erhebliche Mydriasis in Erscheinung, so daß die Ausgangsisokorie aufgehoben und dann sogar umgekehrt wird. Untersuchungen von P o o s ergaben, daß alle Mittel, „sofern sie in chemisch konstitutioneller Hinsicht dem Adrenalin nahestehen" die paradoxe Mydriasis hervorrufen; so z. B. Corbasil, Sympatol, Icoral, Oxin und Ergotamin. Von den untersuchten Mitteln war nur das Cocain, obschon es am Auge über den Sympathicus wirkt, in keiner der gewählten Konzentrationen imstande, die Ausgangsisokorie aufzuheben. Cocain hat ja auch in chemischer Beziehung keine Verwandtschaft mit dem Adrenalin.

Um von dem oben erwähnten Kaninchen, dem einige Zeit vor Anstellung des Versuches das rechte Ganglion cervicale supremum entfernt war, eine Kurve von der durch Adrenalin hervorgerufenen paradoxen Mydriasis zu erhalten, träufelte ich in beide Augen desselben je 1 Tropfen Adrenalin 1 : 1000. Die gewonnene Kurve III stimmt mit den von P o o s gefundenen Werten überein.

Kurve III.

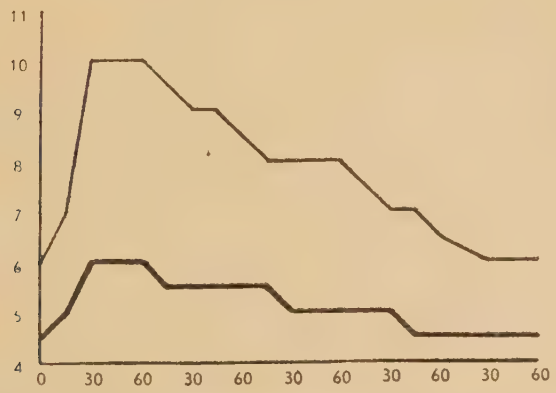


Kaninchen Nr. 473. Exstirpation des Ganglion cerv. supr. rechts. Adrenalin 1 : 1000. 1 Tropfen bds. instilliert.
R. A. ——— L. A. ———

Wir sehen also auf der gelähmten Seite eine schnellere, wesentlich stärkere und länger andauernde mydriatische Wirkung als auf der gesunden Seite. Die Ausgangsisokorie wird aufgehoben und dann sogar umgekehrt.

Nach ein paar Tagen träufelte ich demselben Kaninchen in Abständen von 5 Minuten je einen Tropfen Octinum in beide Augen. Wie aus Kurve IV ersichtlich ist, wird von Octinum keine paradoxe Mydriasis hervorgerufen, obschon es, wie wir später sehen werden, am Auge über den Sympathicus wirkt. Nach 30 Minuten wird an beiden Augen die maximale Mydriasis erreicht, die weitere 30 Minuten bestehen bleibt. Die Ausgangsisokorie wird nicht aufgehoben, sondern im Gegenteil wegen der starken mydriatischen Wirkung auf der gesunden Seite und wegen des relativ schwachen mydriatischen Effektes auf der gelähmten Seite noch stärker. Auch konnte ich trotz mehrfacher Kontrollversuche niemals feststellen, daß die mydriatische Wirkung auf der gelähmten Seite länger dauerte als auf der gesunden.

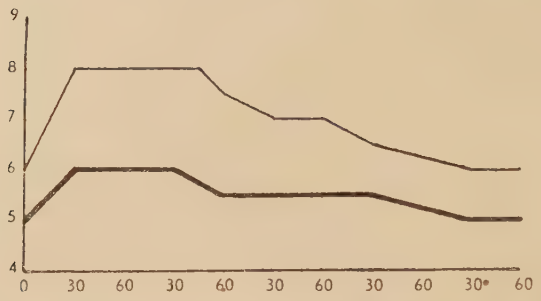
Kurve IV.



Kaninchen Nr. 473. Exstirpation des Ganglion cerv. supr. rechts. Octinum 10 %ig. 2 Tropfen bds. instilliert.
R. A. ═══ L. A. ———

Um eine bessere Vergleichsmöglichkeit zu haben, träufelte ich nach ein paar weiteren Tagen demselben Kaninchen 2 Tropfen einer 10 %igen Cocainlösung ein, das, wie wir oben sahen, ja auch nicht imstande ist, die Ausgangsisokorie aufzuheben. Das Ergebnis dieses Versuches zeigt

Kurve V.



Kaninchen Nr. 473. Exstirpation des Ganglion cerv. supr. rechts. Cocain 10 %ig. 2 Tropfen bds. instilliert.
R. A. ——— L. A. ———

Auch hier ist auf der gelähmten Seite weder eine schnellere noch eine länger andauernde Wirkung zu sehen; überhaupt ist die Aehnlichkeit zwischen Kurve IV und V auffallend groß.

Das Octinum darf also in seiner mydriatischen Wirkungsweise dem Cocain an die Seite gestellt werden. Wir müssen annehmen, daß Octinum und Cocain im Auge einen anderen Angriffspunkt besitzen als Adrenalin und die ihm nahestehenden Verbindungen, die, wie wir sahen, auch nach der Sympathicuslähmung noch in gleicher Weise wie vorher auf ihren Angriffspunkt einwirken können; ja sogar stärker einwirken als auf der gesunden Seite, wahrscheinlich weil die Mittel wegen der bei Sympathicuslähmung gesteigerten Permeabilitäts- und Resorptionsverhältnisse schneller und in größerer Menge und Konzentration zum Erfolgsorgan gelangen. Beim Octinum und Cocain werden die Verhältnisse wohl sicher ebenso liegen. Die stärkere Dosierung am Erfolgsorgan der gelähmten Seite kann sich aber nicht auswirken, weil infolge der Sympathicuslähmung diesen beiden Verbindungen im Gegensatz zum Adrenalin der Angriffspunkt zum größten Teil genommen wurde, so daß trotz größerer Dosierung die mydriatische Wirkung viel geringer ist als auf der gesunden Seite.

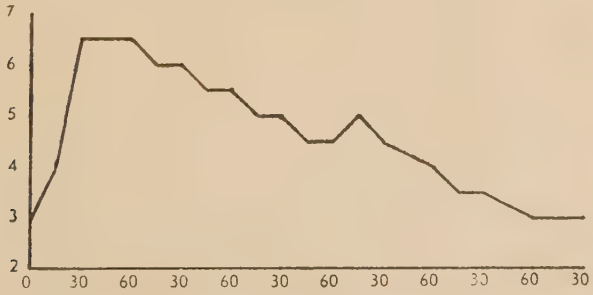
Nachdem ich Octinum in der beschriebenen Weise im Tierexperiment untersucht hatte, ging ich dazu über, Octinum in den Bindehautsack des menschlichen Auges zu instillieren. Zunächst träufelte ich 2 Tropfen der 10 %igen Lösung in mein eigenes Auge. Wie zu erwarten war, trat sogleich ein ziemlich lebhaftes

Brennen auf, das etwa 2 Minuten anhielt, um dann in ein Wärmegefühl überzugehen, das für weitere 2 Minuten erhalten blieb. Während dieser Zeit tränten beide Augen; es war eine deutliche Hyperaemie der Bindehaut festzustellen. Nach 4—5 Minuten waren diese Begleiterscheinungen wieder vollständig verschwunden.

Es interessierte mich neben der mydriatischen Wirkung vor allem die Frage, ob Octinum auf der Höhe der Mydriasis gleichzeitig die Akkommodation beeinflußt, wie dieses durch die parasympathicus-lähmenden Mittel Atropin, Homatropin und Skopolamin geschieht. Ich konnte aber feststellen, daß ich auch bei maximaer Mydriasis die kleinste Schrift der N i e d e n - T a f e l in 30 cm Entfernung noch gut lesen konnte; bei noch kürzerem Abstand war allerdings ein leichtes Verschwimmen und Undeutlichwerden nicht zu verkennen; aber bei einiger Anstrengung gelang es auch dann noch, die Buchstaben zu lesen. Dagegen konnte ich nach Einträufelung von Homatropin in 30 cm Entfernung weder die kleinste noch die größte Schrift der N i e d e n - Tafel entziffern. Es ist also sicher, daß durch Octinum das Akkommodationsvermögen praktisch nicht herabgesetzt wird. Diese Beobachtung deckt sich auch mit den Angaben von C a r l o B a l c e t.

Weiter untersuchte ich Octinum an den Augen von sechs Versuchspersonen beiderlei Geschlechtes. Auch hier wurden, wie ich es bei den Tierversuchen beschrieben habe, eine Reihe von Untersuchungsbedingungen konstant eingehalten. Beim Ablesen der Pupillenweiten ließ ich die Versuchspersonen zu einer 4 Meter entfernten Wand schauen, um auch den evtl. Akkommodationsreflex auszuschalten.

Kurve VI.



Mensch. Octinum 10 %ig. 2 Tropfen instilliert.

Kurve VI zeigt den Ablauf der mydriatischen Wirkung am Auge eines 25jährigen Mannes nach Einträufelung von 2 Tropfen einer 10 %igen Octinumlösung; sie entspricht zugleich dem Mittelwert der bei den verschiedenen Versuchspersonen gemachten Beobachtungen.

In allen Fällen war nach 30 Minuten die maximale Weite erreicht, die 30—45 Minuten anhielt. Innerhalb von 4—5½ Stunden nach der Einträufelung war die Wirkung stets abgeklungen. Die Pupillendifferenz schwankte zwischen 3 und 4½ mm.

Immer waren die beschriebenen Nebenerscheinungen vorhanden; einmal deutlicher, einmal weniger ausgeprägt. Bei Anwendung von geringeren Konzentrationen waren die Begleiterscheinungen wesentlich geringer, aber dafür war der mydriatische Effekt zu gering.

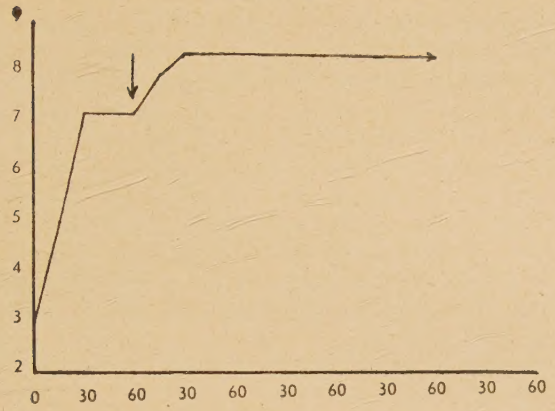
Interessant war auch, daß in 4 Fällen eine mäßige Lidspaltenerweiterung festzustellen war, die wohl nur durch Erregung des vom Sympathicus innervierten glatten Lidhebers zu erklären ist. Belichtungsreaktion und Konvergenzreaktion blieben erhalten. Eine Akkommodationsparese war niemals festzustellen.

Deuten schon alle diese Versuchsergebnisse darauf hin, daß das Octinum am menschlichen Auge als Sympathicusreizmittel wirkt, so habe ich, um ganz sicher zu gehen, noch 2 andere Versuche angestellt.

Es ist seit langem bekannt, daß man die stärkste Mydriasis dann erhält, wenn man zuerst Atropin bezw. Homatropin einträufelt, also den Parasympathicus lähmt, und dann Cocain instilliert, d. h. den Sympathicus erregt. Indem sich beide Wirkungen summieren, entsteht eine maximale Pupillenerweiterung.

Ich träufelte mir 2 Tropfen Homatropin ein. Nach 30 Minuten war, wie Kurve VII zeigt, eine maximale Pupillenweite von über 7 mm erreicht. Es war kein Belichtungsreflex mehr auszulösen; ebenso war die Akkommodation vollständig aufgehoben. Nachdem der Pupillendurchmesser sich nicht mehr vergrößerte, wurde 1 Stunde nach der Einträufelung 1 Tropfen Octinum 1:10 instilliert. Bereits nach 15 Minuten war die Pupille, wie man erwarten mußte, um fast 1 mm weiter geworden, um nach weiteren 15 Minuten die maximale Weite von 8,4 mm anzunehmen.

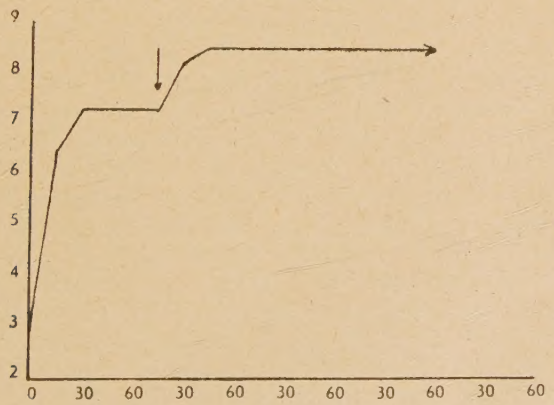
Kurve VII.



Mensch. 2 Tropfen Homatropin 1 %ig. ↓ 1 Tropfen Octinum 10 %ig instilliert.

Zu der paralytischen Mydriasis durch Homatropin von 7,2 mm im Durchmesser war durch das Octinum eine weitere Vergrößerung des Pupillendurchmessers bis auf 8,4 mm aufgetreten, die nur erzeugt werden konnte durch spastische Erweiterungskräfte des sympathischen Dilatatorapparates. Die Pupillenweite wurde am Hornhautmikroskop mit einem Okularmikrometer gemessen, um ganz genaue Werte zu erhalten.

Kurve VIII.



Mensch. 5 Tropfen Octinum 10 %ig. ↓ 1 Tropfen Homatropin 1 %ig instilliert.

Kurve VIII zeigt denselben Versuch in umgekehrter Reihenfolge. Ich träufelte mir in Abständen von 5 Minuten 5 Tropfen der 10-%igen Octinumlösung ein. Auf der Höhe der Mydriasis, als nur noch ein schwacher Lichtreflex auszulösen war, und der Pupillendurchmesser sich nicht weiter vergrößerte, wurde 1 Tropfen Homatropin instilliert. Danach erweiterte sich die mydriatische Pupille im Laufe von 30 Minuten von 7,3 bis auf 8,5 mm.

Hiermit sind eine genügend große Anzahl von Octinumreaktionen an der Irismuskulatur und am Akkommodationsapparat des menschlichen Auges nachgewiesen und quantitativ geprüft worden. Sie alle lassen in eindeutiger Weise den Schluß zu, daß das Octinum am Auge als Sympathicusreizmittel wirksam ist und daß diese Substanz ähnlich wie das Cocain an den Nervenendigungen angreift.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Es wurde zunächst an Hand der Literatur ein Ueberblick gegeben über die bisherigen Kenntnisse von der allgemeinen und speziellen Pharmakologie des Octinums, das von der Firma Knoll als Spasmolyticum und Antidolorosum bei spastischen Zuständen in den Handel gebracht worden ist.

2. Die Kenntnisse von der Wirkungsweise des Octinums, insbesondere über den Angriffspunkt bei der Beeinflussung verschiedener vegetativer Funktionen, sind noch sehr lückenhaft. Es war daher von Interesse, die Substanz in ihrer Wirkung am Auge, d. h. auf den Irismuskel und Akkommodationsapparat zu prüfen.

3. Die Untersuchungen wurden an Augen von Meerschweinchen, Kaninchen und vom Menschen ausgeführt. Den zu den Versuchen benutzten Kaninchen wurde zuvor auf der rechten Seite das Ganglion cervicale supremum exstirpiert.

4. Uebereinstimmend erzeugte die Instillation der 10 %igen Stammlösung in den Bindehautsack beim Meerschweinchen, Kaninchen, Hund und Menschen eine Pupillenerweiterungsbewegung, die nach ihrem zeitlichen Ablauf über 4—5 Stunden und wegen der nachweisbar bleibenden, wenn auch stark abgeschwächten Lichtreaktion auf dem Höhepunkte der Wirkung, als typische spastisch-mydriatische Bewegung, d. h. durch Erregung des sympathischen Erweiterungsapparates zustandegekommene angesehen werden muß. (Siehe Kurven I, II, VI.)

5. Nach vollständiger Lähmung der Parasympathicus-nervenendigungen, resp. des Sphincter iridis mit absoluter Pupillen-

starre läßt sich die weite Pupille (Lähmungsmydriasis) durch Einträufeln von Octinum noch stärker erweitern. (Hinzutretende spastische Mydriasis). Diese ist aber nur durch Sympathicusreizmittel möglich.

6. Auf dem Höhepunkt der mydratischen Wirkung nach Instillation von 10 %igem Octinum war beim Menschen keine Akkommodationslähmung nachweisbar, während eine durch Lähmung des Parasympathicus hervorgerufene Mydriasis immer von vollständiger Akkommodationslähmung begeitet wird. Das Octinum verhält sich bezüglich der Beeinflussung der Akkommodation aber wie andere Sympathicusreizmittel, z. B. Cocain und Adrenalin.

7. Nach Degeneration des Augensympathicus ist die mydriatische Wirkung des Octinums stark abgeschwächt. Bei einseitiger Sympathicuslähmung erweitern sich beim Kaninchen beide Pupillen; doch bleibt, im Gegensatz zur paradoxen stärkeren Mydriasis auf der gelähmten Seite durch Adrenalin, die Anisokorie bestehen.

8. Da nach Degeneration der sympathischen Nervenendigungen ähnlich wie beim Cocain die mydriatische Wirkung des Octinums zum größten Teil aufgehoben ist, darf angenommen werden, daß das Octinum am Auge an den sympathischen Nervenendigungen angreift.

Lebenslauf.

Am 3. 11. 1909 wurde ich als Sohn des Oberweichenwärters i. R. und seiner Ehefrau Eisabeth geb. Offer in Albachten bei Münster i. W. geboren.

Nachdem ich 6 Jahre die Volksschule meines Heimatdorfes besucht hatte, kam ich 2 Jahre auf das Gymnasium in Dülmen i. W. und anschließend weitere 7 Jahre zum Paulinischen Gymnasium in Münster i. W., wo ich Ostern 1931 die Reifeprüfung bestand.

Anschließend studierte ich in Münster i. W. Medizin, wo ich im Dezember 1936 das Staatsexamen bestanden habe.

Ernst Brüggemann